

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.205.308

②① N° d'enregistrement national

73.39240

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 5 novembre 1973, à 16 h 15 mn.

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 31-5-1974.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 17/06.

⑦① Déposant : Société dite : FARBWERKE HOECHST AG. VORMALS MEISTER LUCIUS
& BRÜNING, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

⑤④ Composition hormonale libérant l'hormone lutéinisante pour application par voie nasale et sa
préparation.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne
le 4 novembre 1972, n. P 22 54 043.8 au nom de la demanderesse.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention concerne une composition hormonale libérant l'hormone lutéinisante pour l'application par la voie nasale, et sa préparation.

On désigne en abrégé l'hormone libérant l'hormone lutéinisante par HR - HL. Il s'agit d'un décapeptide de formule :



que l'on peut obtenir aussi par voie synthétique, dans laquelle Pyr représente le reste pyroglutomye. L'hormone naturelle est formée dans l'hypothalamus et passe de là dans le lobe antérieur hypophysaire, où elle provoque la production de l'hormone lutéinisante.

Jusqu'à présent, cette hormone a dû être administrée comme peptide par la voie parentérale. Or, on a à présent trouvé que l'HR - HL, sous forme de peptide libre ainsi que sous forme de sel, a une action intranasale lorsqu'elle se trouve sous forme de préparation appropriée, action qui s'avère de manière surprenante, à ce point forte que les doses nécessaires ne sont guère plus élevées que dans le cas d'une administration parentérale.

Les compositions selon l'invention contiennent l'HR - HL ou un sel d'HR - HL physiologiquement toléré en solution aqueuse.

On obtient une préparation contenant l'HR - HL et ayant une activité intranasale en dissolvant l'HR - HL ou un de ses sels dans une solution tampon aqueuse ayant un pH de 4 à 7,2 et en ajoutant une substance produisant l'isotonie. Il est avantageux d'ajouter à la solution aqueuse un adhésif polymère et/ou un agent de conservation.

Les compositions contiennent de préférence de l'HR - HL synthétique. Comme sels physiologiquement tolérés conviennent, par exemple, l'acétate, le citrate, des halogénures, le phosphate ou le sulfate.

Comme tampons, on peut utiliser, par exemple, des tampons phosphate, acétate ou citrate. Des adhésifs polymères sont, par exemple, la polyvinyl-pyrrolidone, l'alcool polyvinylique ou des éthers celluloses. La quantité ajoutée de ces substances adhésives détermine l'obtention de la préparation sous la forme d'une solution aqueuse ou sous la forme d'un gel. La viscosité des gouttes nasales doit être comprise entre 30 et 300 cP. On peut l'obtenir, par exemple, par une addition de 5 à 15 % de polyvinyl-pyrrolidone ayant une valeur K d'environ 85 à 95 ou de 0,5 à 1,5 % de méthyl-cellulose ayant un degré de substitution moyen d'environ

1,5 et une viscosité de 2700 à 4000 cP. Si la composition aqueuse d'HR - HL ou d'un de ses sels doit être utilisée comme gel, la teneur en, par exemple, la méthyl-cellulose mentionnée ci-dessus, est de 1,5 à 3 %.

- 5 Comme agents de conservation, on peut utiliser des composés d'ammonium quaternaire, le trichloro-isobutanol, l'alcool benzylique ou des esters d'acide p-hydroxybenzoïque, soit seule soit en combinaison l'un avec l'autre. La dose des agents de conservation est de 1 à 2 % pour l'alcool benzylique, d'environ 0,2 à 0,3 % pour
10 les esters de l'acide p-hydroxy-benzoïque et d'environ 0,4 % pour le chlorobutanol.

Comme substances produisant l'isotonie, conviennent outre les tampons, par exemple le mannitol, le sorbitol et le chlorure de sodium.

- 15 La dose unitaire est comprise entre 0,025 mg et 10 mg d'HR - HL, de préférence entre 0,05 et 5 mg d'HR - HL. Cette dose unitaire est contenue pour les solutions aqueuses dans environ 0,05 ml et pour les gels dans environ 0,05 g.

- On introduit les solutions aqueuses dans de petits flacons de
20 verre ou de matière plastique munis d'une pipette ou d'un dispositif pour application nasale, ainsi que dans des flacons pour pulvérisations, à savoir des flacons compressibles en matière plastique. Cependant, la forme préférée est un récipient à gaz sous pression. On emplit un petit récipient de verre ou de métal jusqu'à 10 à 80 % de son volume avec
25 la préparation HR - HL selon l'invention, on le ferme de manière connue avec une valve appropriée et on introduit un gaz inerte tel que l'azote ou l'argon jusqu'à une pression d'environ 8 kg/cm². Lorsqu'on utilise comme valve de sortie une valve doseuse, on peut prélever une quantité constante déterminée chaque fois qu'on fait
30 fonctionner la valve. Pour une meilleure application, on peut munir la valve d'un applicateur nasal ou d'une buse à interruption mécanique.

- Les gels sont introduits dans, par exemple des tubes en matières plastiques ou des tubes d'aluminium pur ou d'étain pur, qui
35 sont munis à l'intérieur d'une couche protectrice. On peut aussi utiliser des petits récipients en matière plastique, par exemple en polyéthylène, recevant une dose unitaire des solutions ou des gels.

- Les compositions selon l'invention contiennent des médicaments. On les applique aux êtres humains et aux animaux, et elles assurent,
40 en cas d'insuffisance hypothalamique ou de troubles hypothalamiques

et hypophysaires, la production d'hormone lutéinisante et d'hormone folliculo-stimulante; on les emploie, ainsi, dans l'organisme féminin, pour provoquer une ovulation à un moment déterminé, et dans l'organisme masculin, par exemple pour la thérapie de troubles de la spermatogénèse.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1.

On dissout, sans chauffer, 31,2 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 66,29 g de Na_2HPO_4 , 25 g de chlorure de sodium et 100 g d'alcool benzylique dans 8 litres d'eau distillée. On ajoute ensuite 500 g de polyvinyl-pyrrolidone ayant une valeur K de 85 à 95 (par exemple Kollidon^(R) 90 de la société BASF) et on dissout avec agitation. Finalement, on ajoute 1000 g d'HR - HL et on dissout à froid. On complète à 10 litres avec de l'eau distillée. On filtre la solution.

EXEMPLE 2.

On procède comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant au lieu de polyvinyl-pyrrolidone de l'alcool polyvinylique ayant une valeur K d'environ 90 (par exemple Moviol^(R) N 90-98 de la société Hoechst).

EXEMPLE 3.

On chauffe à l'ébullition 9 litres d'eau distillée et on y dissout 20 g d'ester méthylique de l'acide p-hydroxy-benzoïque. On refroidit à environ 30°C, on ajoute 89,58 g de Na_2HPO_4 , 35,44 g d'acide citrique, 10 g de chlorure de sodium et 250 g de mannitol et on y dissout ensuite 10 g d'HR - HL. On complète à 10 litres avec de l'eau distillée et on filtre la solution.

EXEMPLE 4.

On met en suspension 50 g de méthyl-cellulose ayant un degré moyen de substitution d'environ 1,5 et une viscosité de 2700 à 4000 cP (Tylose^(R) MH 4000 p de la société Hoechst AG) dans 9 litres d'eau distillée à environ 50°C. On laisse refroidir la suspension à la température ambiante. Pendant ce temps, la méthyl-cellulose gonfle. On ajoute ensuite un mélange de 400 ml d'acide acétique N et de 282 ml de lessive de soude normale, puis 350 g de mannitol, 500 mg de chlorure de benzaikonium et 5 g d'HR - HL; on complète à 10 litres avec de l'eau distillée. On filtre la solution.

EXEMPLE 5.

On procède comme décrit à l'exemple 4, mais en utilisant de l'hydroxyéthyl-cellulose au lieu de méthyl-cellulose.

EXEMPLE 6.

- 5 On procède comme décrit à l'exemple 4, mais en utilisant de l'hydroxypropylméthyl-cellulose au lieu de méthyl-cellulose.

EXEMPLE 7.

- On dissout, sans chauffer, 35,44 g d'acide citrique, 32,76 g de Na HPO₄, 400 g de sorbitol et 40 g de chlorobutanol dans 9 litres d'eau distillée. On dissout ensuite 400 g d'HR - HL. On complète à 10 litres avec de l'eau distillée et on filtre la solution.

EXEMPLE 8.

- On met en suspension 200 g de méthyl-cellulose ayant un degré moyen de substitution d'environ 1,5 et une viscosité de 2700 à 4000 cP (par exemple Tylose^(R)) dans 6 litres d'eau distillée à environ 50°C. On laisse refroidir la suspension à la température ambiante, tout en agitant. Pendant ce temps, la méthyl-cellulose gonfle. On dissout 400 ml d'acide acétique N, 282 ml de lessive de soude N, 350 g de mannitol, 500 mg de chlorure de benzalkonium et finalement 5 g d'HR - HL. On filtre la solution et on la mélange avec la solution de méthyl-cellulose. On complète à 10 litres avec de l'eau distillée.

EXEMPLE 9.

- On ajoute 400 ml d'acide acétique N, 282 ml de lessive de soude Normale, 50 g de chlorure de sodium et 100 g d'alcool benzylique à 9 litres d'eau distillée. On dissout 10 g d'HR - HL dans ce mélange. On complète à 10 litres avec de l'eau distillée. On filtre la solution.

- REVENDICATIONS. -

1 - Composition à base d'hormone libérant l'hormone lutéinisante (HR - HL) pour application nasale, caractérisée par une teneur en

- 5 (a) HR - HL ou un sel d'HR - HL physiologiquement toléré,
(b) une solution tampon aqueuse ayant un pH de 4 à 7,2,
(c) un additif produisant l'isotonie,
(d) le cas échéant un agent de conservation, et
(e) le cas échéant une substance adhésive polymère.
- 10 2 - Procédé de préparation d'une composition d'HR - HL pour application nasale, caractérisé en ce qu'on ajoute un additif produisant l'isotonie, le cas échéant un agent de conservation et/ou le cas échéant un adhésif polymère à une solution tampon aqueuse et y dissout l'HR - HL ou un sel d'HR - HL physiologiquement toléré.